

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 D 221/22**

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 451/02

A 61 K 31/445



**DE 27 49 584 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 27 49 584**

⑫

Aktenzeichen:

P 27 49 584.7

⑬

Anmeldetag:

5. 11. 77

⑭

Offenlegungstag:

18. 5. 78

⑳

Unionspriorität:

㉔ ㉕ ㉖

11. 11. 76 Luxemburg 76173

㉙

Bezeichnung:

Überbrückte geminale Diphenylpiperidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

㉚

Anmelder:

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, 7750 Konstanz

㉛

Erfinder:

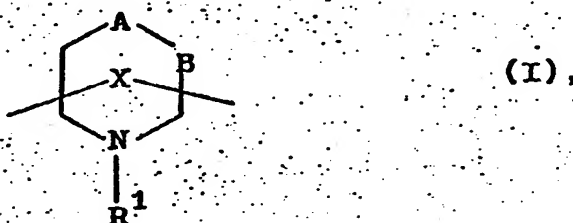
Eistetter, Klaus, Dipl.-Chem. Dr.; Menge, Heinz Günter, Dr.;  
7750 Konstanz

**DE 27 49 584 A 1**

2749584

Patentansprüche

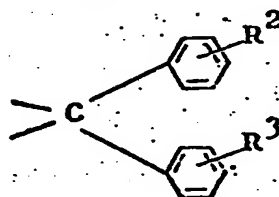
- 1/ Überbrückte geminale Diphenylpiperidine der allgemeinen Formel I



worin  
entweder  
 $R^1$

ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe bedeutet,

A die Gruppierung

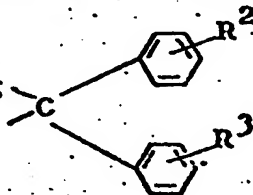


, in der

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe bedeuten, darstellt,  
X eine 2,5-, 2,6- oder 3,5-ständige  $-(CH_2)_n$ -Gruppierung, in der eine  $CH_2$ -Gruppe ggf. durch eine  $N-R^1$ -Gruppe ersetzt sein kann und n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat, darstellt und  
B eine gegebenenfalls mit X verbundene Methylengruppe darstellt, oder

A eine gegebenenfalls mit X verbundene Methylengruppe bedeutet,

B die Gruppierung



, in der

- 3 -  
2

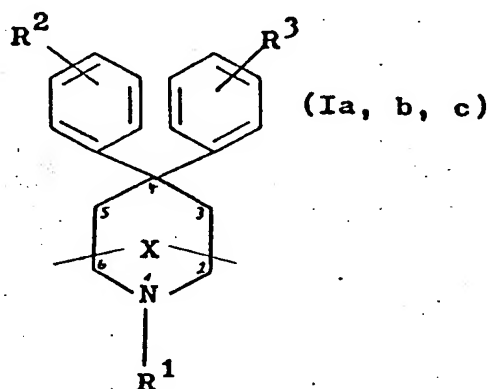
2749584

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben, darstellt,  
 $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat und  
 $X$  eine 2,5-ständige  $-(CH_2)_m$ -Gruppe darstellt,  
 in der  $m$  eine ganze Zahl von 1 bis 2 darstellt,  
 oder

**R<sup>1</sup>** und X gemeinsam eine 1,4-ständige  $-(CH_2)_m$ -Gruppe, in der m eine ganze Zahl von 1 bis 2 darstellt, bedeuten,

ihre N-Oxide und Salze sowie die entsprechenden quaternären Alkylpiperidiniumverbindungen.

## 2. Überbrückte geminale Diphenylpiperidine der allgemeinen Formel Ia - c



**worin**

**das Brückenglied X**

- a) 2,5-ständig,
- b) 2,6-ständig,
- c) 3,5-ständig ist und

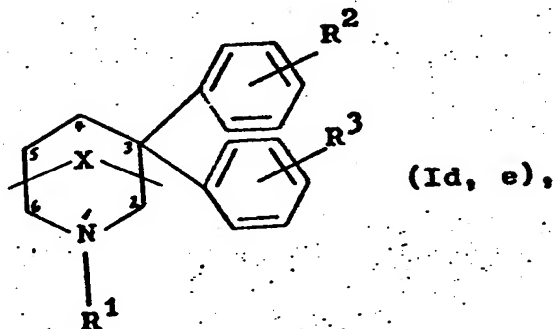
**R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sowie X die oben angegebene Bedeutung haben und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.**

809820/0804

- 4 -  
3

2749584

3. Überbrückte geminale Diphenylpiperidine der allgemeinen Formel Id - e



worin

das Brückenglied X

d) 2,5-ständig oder

e) 1,4-ständig unter Einschluß von R¹ ist und

R¹, R², R³ sowie X die oben angegebene Bedeutung haben, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, in denen X eine 2,5-ständige (CH₂)₂-Brücke darstellt und R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen nach Anspruch 2, in denen X eine 2,6-ständige (CH₂)₂-Brücke darstellt und R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 2, in denen X eine 3,5-ständige (CH₂)ₙ-Brücke, in der n die Bedeutung 2, 3, 4 oder 9 hat, oder eine -CH₂-N(R¹)-CH₂-Brücke darstellt und R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

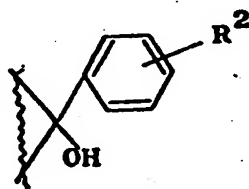
809820/0804

- 5 -  
4

2749584

7. Verbindungen nach Anspruch 3, in denen X eine 2,5-ständige  $(CH_2)_2$ -Brücke darstellt und  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
8. Verbindungen nach Anspruch 3, in denen  $R^1$  und X gemeinsam eine  $(CH_2)_2$ -Brücke darstellen, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
9. Verbindungen nach Anspruch 4 bis 7, in denen  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentyl- oder Benzylgruppe und  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe bedeuten, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
10. Verbindungen nach Anspruch 5, in denen  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe und  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander eine Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom bedeuten, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
11. Verbindungen nach Anspruch 6, in denen n die Bedeutung 2 oder 3 hat und  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe und  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander eine Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom bedeuten, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

12. 3,3-Diphenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan und seine pharmakologisch verträglichen Salze.
13. 3,3-Diphenyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan und seine pharmakologisch verträglichen Salze.
14. 8,8-Diphenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan und seine pharmakologisch verträglichen Salze.
15. 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan und seine pharmakologisch verträglichen Salze.
16. 9,9-Diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan und seine pharmakologisch verträglichen Salze.
17. 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan und seine pharmakologisch verträglichen Salze.
18. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 17.
19. Verfahren zur Herstellung von überbrückten geminalen Diphenylpiperidinen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein überbrücktes Hydroxyphenylpiperidin der Partialstruktur II

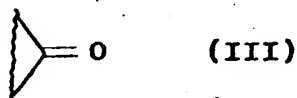


(II),

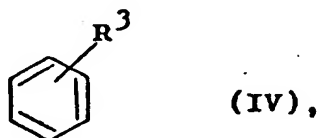
- 7 -  
6

2749584

worin  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat, oder ein funktionelles Derivat davon bzw. ein Oxo-piperidin der Partialstruktur III

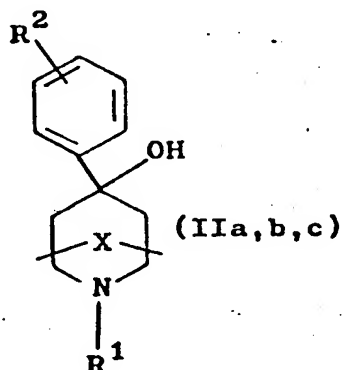


in an sich bekannter Weise mit einem Benzol der allgemeinen Formel IV



worin  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren umgesetzt und gegebenenfalls anschließend N-alkyliert oder N-desalkyliert oder N-oxydiert oder in ein Säureadditionssalz überführt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man als Vertreter der Partialstruktur II überbrückte Hydroxyphenyl-piperidine der allgemeinen Formel IIa-c



worin

das Brückenglied X

a) 2,5-ständig,

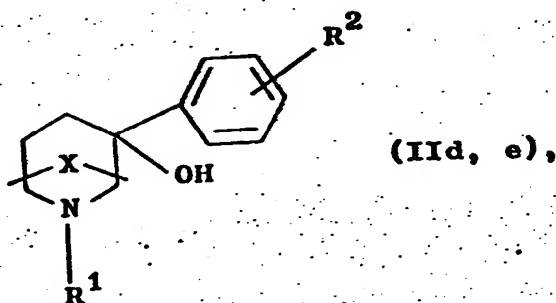
b) 2,6-ständig,

c) 3,5-ständig ist und

$R^1$ ,  $R^2$  sowie X die oben angegebene Bedeutung haben, einsetzt.

809820/0804

21. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man als Vertreter der Partialstruktur II überbrückte Hydroxyphenyl-piperidine der allgemeinen Formel IIId-e



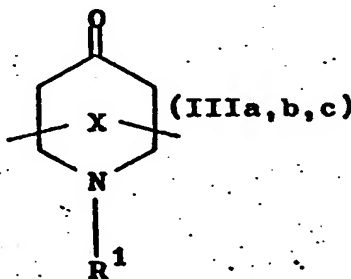
worin

das Brückenglied X

d) 2,5-ständig oder

e) 1,4-ständig unter Einschluß von  $R^1$  ist und  $R^1$ ,  $R^2$  sowie X die oben angegebene Bedeutung haben, einsetzt.

22. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man als Vertreter der Partialstruktur III überbrückte Oxopiperidine der allgemeinen Formel IIIa-c





- 5 -  
8

2749584

worin

das Brückenglied X

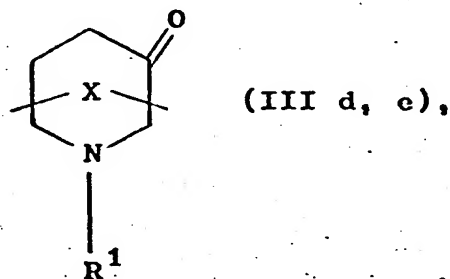
a) 2,5-ständig,

b) 2,6-ständig,

c) 3,5-ständig ist und

$R^1$  sowie X die oben angegebene Bedeutung haben, einsetzt.

23. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man als Vertreter der Partialstruktur III überbrückte Oxopiperidine der allgemeinen Formel III d-e



worin

das Brückenglied X

d) 2,5-ständig oder

e) 1,4-ständig unter Einschluß von  $R^1$  ist und

$R^1$  sowie X die oben angegebene Bedeutung haben, einsetzt.



- 1 -  
3

2749584

**P A T E N T A N M E L D U N G**  
=====

**Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik  
Gesellschaft mit beschränkter Haftung  
Byk-Gulden-Straße 2  
D-7750 Konstanz  
Bundesrepublik Deutschland**

**Überbrückte geminale Diphenylpiperidine, Verfahren  
zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel**  
=====

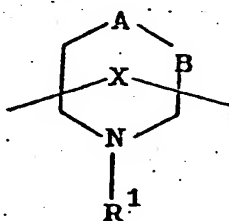


2749584

Die Erfindung betrifft überbrückte geminale Diphenylpiperidine, ihre quaternären Alkylpiperidiniumverbindungen, ihre N-Oxide und ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltene Arzneimittel.

Aus der britischen Patentschrift GB-PS 1 313 781 sind Diphenylpiperidine bekannt, die eine stimulierende Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben. Gemäß der US-Patentschrift USP 3 065 230 führt eine Verbrückung zu einer Wirkungsänderung, so sollen in 3,5-Stellung verbrückte Diarylpiperidine eine analgetische Wirkung aufweisen bzw. in Form ihrer quaternären Salze eine spasmolytische Wirkung entfalten. Nach R. Baltzly et al. [J.Org.Chem. 27 (1962) 214] bewirkt die Verbrückung jedoch eine Desaktivierung, da sich 3,5-verbrückte Diphenylpiperidine als ohne praktischen Wert erwiesen. Dagegen wurde nun gefunden, daß in verschiedenen Stellungen überbrückte geminale Diphenyl-piperidine, ihre N-Oxide und Salze sowie die entsprechenden quaternären Alkylpiperidiniumverbindungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher überbrückte geminale Diphenylpiperidine der allgemeinen Formel I



(I),

worin

entweder

R¹

ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe bedeutet,

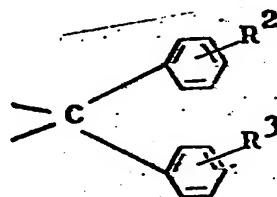
809820/0804

ORIGINAL INSPECTED



2749584

A die Gruppierung

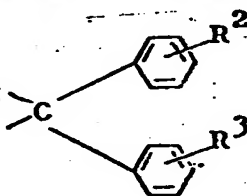


, in der

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe bedeuten, darstellt, X eine 2,5-, 2,6- oder 3,5-ständige  $-(CH_2)_n$ -Gruppierung, in der eine  $CH_2$ -Gruppe ggf. durch eine  $N-R^1$ -Gruppe ersetzt sein kann und n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat, darstellt und B eine gegebenenfalls mit X verbundene Methylengruppe darstellt, oder

A eine gegebenenfalls mit X verbundene Methylengruppe bedeutet,

B die Gruppierung



, in der

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben, darstellt,  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat und X eine 2,5-ständige  $-(CH_2)_m$ -Gruppe darstellt, in der m eine ganze Zahl von 1 bis 2 darstellt, oder  $R^1$  und X gemeinsam eine 1,4-ständige  $-(CH_2)_m$ -Gruppe, in der m eine ganze Zahl von 1 bis 2 darstellt, bedeuten, ihre N-Oxide und Salze sowie die entsprechenden quaternären Alkylpiperidiniumverbindungen.

ORIGINAL INSPECTED

809820/0804

2749584

Als Alkylgruppen  $R^1$  kommen geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen in Frage. Geradkettige Alkylreste sind der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Allyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest, von denen die mit 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3, vor allem mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bevorzugt sind. Verzweigte Alkylreste sind z.B. der Isopropyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, der 3-Methylbutyl-, der 2,2-Dimethylpropyl-, der 2-Methylpentyl-, der 3,3-Dimethylbutyl- oder der 2-Äthyl-3-methylbutylrest, von denen die mit 3 bis 5, vor allem mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bevorzugt sind.

Als Aralkylgruppen kommen solche mit Arylgruppen, die bis zu 12 Kohlenstoffatome enthalten, und Alkylgruppen, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, in Frage, von denen die mit 6 Kohlenstoffatomen im Arylrest und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, vor allem mit 1 Kohlenstoffatom im Alkylrest, bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt die Benzyl-, Phenäthyl- und Phenylpropylgruppe, von denen die Benzylgruppe bevorzugt ist. Die Aralkylgruppen sind gegebenenfalls auch substituiert, von denen die im Arylrest monosubstituierten bevorzugt sind, unter anderem durch Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl- und/oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise genannt seien die p-Chlorbenzyl-, die m-Chlorbenzyl-, die p-Brombenzyl-, die o-Fluorbenzyl-, die p-Fluorbenzyl-, die p-Tolyl-, die p-Methoxybenzylgruppe. Unter den in der Alkylgruppe substituierten Aralkylgruppen sind die Arylhydroxyalkyl- und insbesondere die Aryloxoalkylgruppen bevorzugt, beispielsweise seien genannt die Benzoylmethyl-, 2-Benzoyläthyl-, 3-Benzoylpropyl-, bevorzugt die 3-(p-Chlorbenzoyl)-propyl-, insbesondere die 3-(p-Fluorbenzoyl)-propylgruppe.

809820/0804

ORIGINAL INSPECTED



Als Halogensubstituenten  $R^2$  bzw.  $R^3$  kommen bevorzugt Fluor, Chlor, Brom, insbesondere Chlor, in Betracht. Als Alkylsubstituenten  $R^2$  bzw.  $R^3$  seien unter anderem die mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen genannt, von denen die mit 1 bis 3, vor allem die mit 1 Kohlenstoffatom(en) bevorzugt sind.

Als quaternäre Alkylpiperidiniumverbindungen kommen u.a. die Alkylpiperidiniumhydroxide, -halogenide, beispielsweise -jodide, -bromide, -chloride, -sulfonate, beispielsweise p-toluolsulfonate, -sulfate, beispielsweise -methylsulfate, etc. in Betracht, wobei der Alkylrest im allgemeinen 1 bis 7 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugte Alkylpiperidiniumverbindungen sind die Alkylpiperidiniumjodide, in denen der Alkylrest bis zu 4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 Kohlenstoffatom, aufweist.

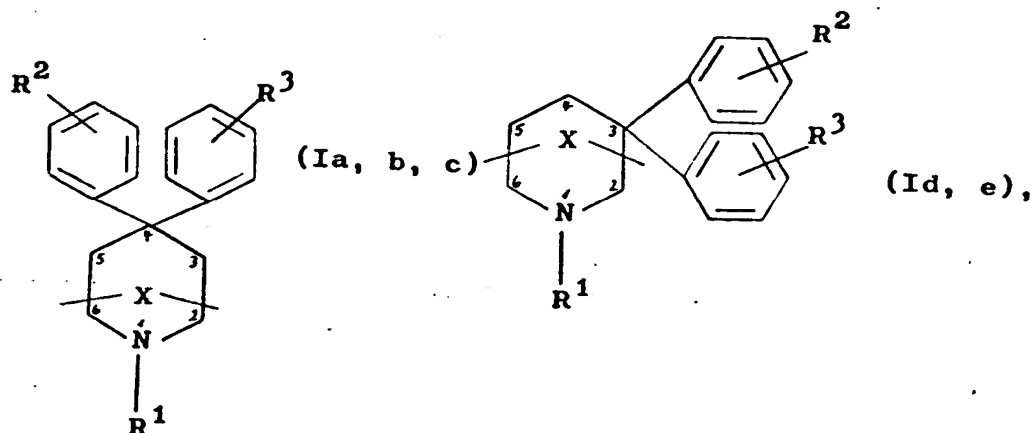
Als Salze kommen alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Salze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenat (2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoat), Fendizoat (o-[(2'-Hydroxy-4-biphenyl)-carbonyl]-benzoat), Propionat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat (4,4'-Diamino-stilben-2,2'-disulfonat), Embonat (1,1'-Methylen-bis-2-hydroxy-3-naphthoat), Metembonat, Stearat, Tosilat (p-Toluolsulfonat), 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat, Mesilat (Methansulfonat).

809820/0804

ORIGINAL INSPECTED

2749584

Ausgestaltungen der Erfindung sind überbrückte geminale Di-phenylpiperidine der allgemeinen Formel Ia - e



worin

das Brückenglied X

- a) 2,5-ständig,
  - b) 2,6-ständig,
  - c) 3,5-ständig,
  - d) 2,5-ständig oder
  - e) 1,4-ständig unter Einschluß von R<sup>1</sup> ist und
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sowie X die oben angegebene Bedeutung haben, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

809820/0804



2749584

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib bzw. Id sind solche, in denen X eine  $(\text{CH}_2)_2$ -Brücke darstellt und  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung haben. Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ic sind solche, in denen X eine  $(\text{CH}_2)_n$ -Brücke, in der n die Bedeutung 2, 3, 4 oder 9 hat, oder eine  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2-$ Brücke darstellt und  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung haben. Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ie sind solche, in denen  $\text{R}^1$  und X gemeinsam eine  $(\text{CH}_2)_2$ -Brücke darstellen. Von besonderem Interesse unter den bevorzugten Verbindungen sind solche, in denen  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentyl- oder Benzylgruppe bedeutet und  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe bedeuten. Zu den bevorzugten Verbindungen zählen auch die entsprechenden pharmakologisch verträglichen Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel Ib, worin X eine  $(\text{CH}_2)_2$ -Brücke und  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe und  $\text{R}^2$  und/oder  $\text{R}^3$  eine Methylgruppe oder bevorzugt ein Wasserstoffatom bedeuten, und Ic, worin X eine  $(\text{CH}_2)_n$ -Brücke, in der n die Bedeutung 2 oder 3 hat, und  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe und  $\text{R}^2$  und/oder  $\text{R}^3$  eine Methylgruppe oder bevorzugt ein Wasserstoffatom bedeuten, sowie ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

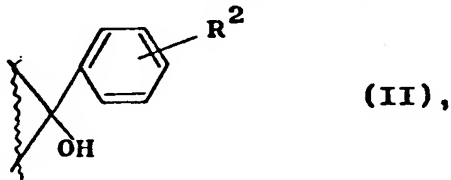
Ausgewählte Vertreter sind

3,3-Diphenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan,  
3,3-Diphenyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan,  
8,8-Diphenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan,  
8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan  
9,9-Diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan,  
9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan  
und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

809820/0804



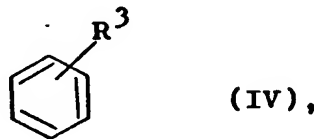
Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der überbrückten geminalen Diphenylpiperidine I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein überbrücktes Hydroxyphenyl-piperidin der Partialstruktur II



worin  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat, oder ein funktionelles Derivat davon bzw. ein Oxo-piperidin der Partialstruktur III

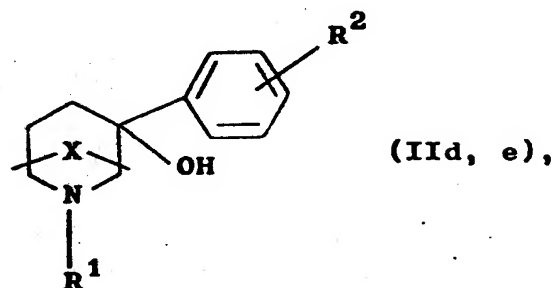
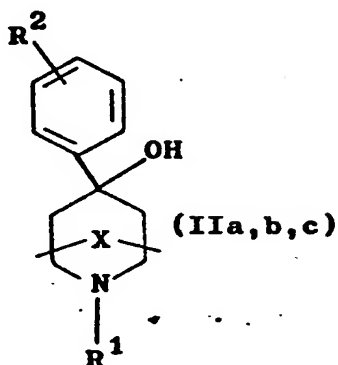


in an sich bekannter Weise mit einem Benzol IV



worin  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren umgesetzt und gegebenenfalls anschließend N-alkyliert oder N-desalkyliert oder N-oxydiert oder in ein Säureadditionssalz überführt.

Vertreter der Partialstruktur II sind überbrückte Hydroxyphenyl-piperidine der allgemeinen Formel IIa-e

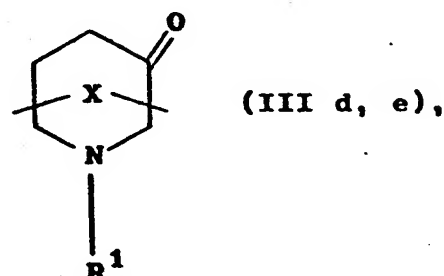
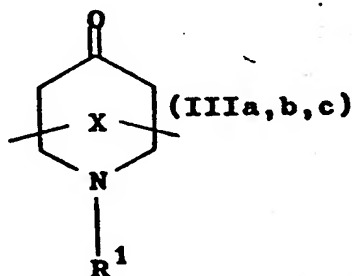


worin

das Brückenglied X

- a) 2,5-ständig,
  - b) 2,6-ständig,
  - c) 3,5-ständig,
  - d) 2,5-ständig oder
  - e) 1,4-ständig unter Einschluß von R¹ ist und
- R¹, R² sowie X die oben angegebene Bedeutung haben.

Vertreter der Partialstruktur III sind überbrückte Oxo-piperidine der allgemeinen Formel IIIa-e





2749584

worin

das Brückenglied X

- a) 2,5-ständig,
- b) 2,6-ständig,
- c) 3,5-ständig,
- d) 2,5-ständig oder
- e) 1,4-ständig unter Einschluß von  $R^1$  ist und  $R^1$  sowie X die oben angegebene Bedeutung haben.

Im allgemeinen wird der Friedel-Crafts-Katalysator in dem Benzol IV vorgelegt und dann das Piperidinderivat II bzw. III, gelöst in dem gleichen oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, langsam zugesetzt. Die Zugabe erfolgt vorteilhafterweise bei Temperaturen von 30 bis 80°C. Die Reaktion kann jedoch auch so durchgeführt werden, daß das Piperidinderivat II bzw. III in dem Benzol IV aufgenommen wird und der Friedel-Crafts-Katalysator bei Raumtemperatur zugesetzt wird, wobei Erwärmung auftritt. Durch gegebenenfalls weitere Erwärmung wird die Umsetzung dann zu Ende geführt. Nach Reaktionsende wird das Reaktionsprodukt jeweils in üblicher Weise aufgearbeitet.

Die sich gegebenenfalls anschließende N-Alkylierung, N-Desalkylierung, N-Oxydation oder Herstellung der Säureadditionssalze erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Verfahren, wobei es sich im allgemeinen als zweckmäßig erweist, die Reaktionszeiten nicht zu kurz zu bemessen.

Die N-Alkylierung wird nach dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt. Bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen wird die Reaktion so geführt, daß entweder die N-Alkylderivate anfallen, wobei Alkyl auch die Bedeutung von Aralkyl

809820/0804



einschließt, oder die Alkylpiperidiniumverbindungen erhalten werden. Soll die N-Alkylierung so geführt werden, daß die N-Alkylderivate anfallen, so wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, mit Alkylierungsmitteln, wie Alkylhalogeniden, beispielsweise Methyljodid, Alkylsulfonaten, z.B. -tosylaten, Alkylsulfaten, in inerten Lösungsmitteln, wie Aceton, Methyläthylketon, Alkoholen, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, etc. oder ohne Lösungsmittel, unter Verwendung einer Hilfsbase, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Triäthylamin, bei Temperaturen von etwa 20 - 100°C behandelt. Soll die N-Alkylierung als N-Quaternierung, d.h. unter Bildung der Alkylpiperidiniumverbindungen erfolgen, so wird die Reaktion in Lösungsmitteln, wie Aceton, Methyläthylketon, Essigester, Alkoholen, mit Alkylierungsmitteln, wie Alkylhalogeniden, beispielsweise Methyljodid, Alkyltosylaten, Alkylsulfaten, beispielsweise Methylsulfat, bei 20 - 100°C durchgeführt.

Die N-Desalkylierung wird beispielsweise mit Chlorameisensäureestern, wie Chlorameisensäureäthylester, Chlorameisensäure- $\beta,\beta,\beta$ -trichloräthylester ohne oder in Gegenwart inerter Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Chloroform, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Das erhaltene Zwischenprodukt wird mit wässrigen oder alkoholischen Lösungen, wie Natronlauge/Äthanol, Kalilauge/Butanol, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise der Siedetemperatur des Lösungsmittels, zum entsprechenden Desalkylpiperidin, d.h. zur Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, umgesetzt.



2749584

Die N-Oxydation wird vorzugsweise mit m-Chlorperbenzoesäure oder äquivalenten Oxydationsmitteln, wie Monoperschwefelsäure, Monoperphthalsäure, Peressigsäure, Trifluorperessigsäure etc., durchgeführt, wobei Temperaturen zwischen 0° und 80°, zweckmäßigerweise um Raumtemperatur, eingehalten werden. Als Lösungsmittel werden die üblichen inerten Lösungsmittel, z.B. Alkohole, wie Äthanol, Benzol, Toluol, Chloroform, oder deren Gemische eingesetzt. Die Reaktionszeiten liegen im Bereich zwischen 2 Stunden und 2 Tagen.

Säureanlagerungssalze erhält man durch Auflösen der freien Base in einem geeignetem Lösungsmittel, z.B. Aceton, Wasser, einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Äthanol, Isopropanol) oder Äther (Diäthyläther, Tetrahydrofuran), das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Additionssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Die erhaltenen Salze, z.B. die Hydrochloride, können durch Neutralisation mit wäßrigem Natrium- oder Kaliumhydroxid in die freie Base umgewandelt werden, die dann durch Lösungsmittelextraktion mit einem geeigneten, nicht mit Wasser mischbaren, Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan, Äther, Benzol, Toluol, Cyclohexan etc., gewonnen wird. Die freien Basen können auch durch Neutralisation eines Säureanlagerungssalzes mit Natriummethylat in Methanol und Isolierung der Base nach bekannten Verfahren gewonnen werden. Salze können auch durch Überführung in die Base und weitere Umsetzung mit einer Säure in andere Salze, z.B. pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze übergeführt werden.

809820/0804

ORIGINAL INSPECTED

Funktionelle Derivate der Verbindungen II sind solche Verbindungen, in denen die Hydroxygruppe durch eine äquivalente Fluchtgruppe, wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Acyloxygruppe, z.B. eine Acetoxy-, Methansulfonyloxy-, Tolylsulfonyloxygruppe, ersetzt ist oder in denen durch Abspaltung der Hydroxy- oder Fluchtgruppe ein reaktionsfähiges Zentrum entsteht. Solche reaktionsfähigen Zentren sind beispielsweise Doppelbindungen, wobei sie jedoch nicht von einem Brückenkopf-Kohlenstoffatom ausgehen.

Die Ausgangsverbindungen, z.B. die Carbinole der Formel II bzw. die Ketone III sind bekannt, z.B. durch die folgenden Veröffentlichungen: A.C.Cope, A.A. D'Addieco, J.Amer.Chem. Soc. 73 (1951) 3419; S. Dida, M. Kurubayashi, E. Ohki, Chem.Pharm.Bull. 14 (1966) 1418; H.O. House, W.M.Bryant, J.org.Chem. 30 (1965) 3634; E.E. Smisson, P.C. Ruenitz, J.Med.Chem. 19 (1976) 184; C.A. Grob, A. Kaiser, E.Renk, Helv.Chim.Acta 40 (1957) 2170; R.F.Borne, C.R.Clark, N.A. Wade, J.Heterocycl.Chem. 11 (1974) 311; C.B. Page, A.R. Pinder, J.Chem.Soc. (1964) 4811; D.O. Sry, H.S. Aaron, J.org.Chem. 34 (1969) 3674; DT-OS 16 95 718, DT-OS 24 28 792, oder lassen sich durch analoge Reaktionen darstellen.

Bevorzugte Ausgangsverbindungen sind:

8-Hydroxy-3-methyl-8-phenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan,  
9-Hydroxy-3-methyl-9-phenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan,  
10-Hydroxy-8-methyl-10-phenyl-8-azabicyclo[4.3.1]decan,  
3-Hydroxy-8-methyl-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan,  
3-Hydroxy-3-phenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan,  
5-Hydroxy-2-methyl-5-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan,  
6-Hydroxy-2-methyl-6-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan,  
3,7-Dimethyl-9-hydroxy-9-phenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan,



13-Methyl-13-azabicyclo[9.3.1]pentadecanon-15,  
3-Methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octanon-8,  
3-Methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonanon-9,  
8-Methyl-8-azabicyclo[4.3.1]decanon-10,  
Tropinon,  
Chinuclidinon-3,  
2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-5,  
2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-6,  
3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanon-9,  
8-Chlor-3-methyl-8-phenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan,  
3-Phenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octen-2,  
8-Methyl-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octen-2.

Die überbrückten geminalen Diphenylpiperidine der allgemeinen Formel I bzw. der Ausgestaltungen, ihre N-Oxide, die entsprechenden quaternären Alkylpiperidiniumverbindungen und die pharmakologisch verträglichen Salze besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Zum einen haben die Verbindungen, ihre N-Oxide, die entsprechenden quaternären Alkylpiperidiniumverbindungen und die pharmakologisch, d.h. biologisch verträglichen Salze ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften, insbesondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem (=ZNS), daneben entfalten die entsprechenden Alkylpiperidiniumverbindungen periphere Wirkungen, außerdem weisen die Aryloxoalkylverbindungen und ihre pharmakologisch verträglichen Salze bei geringer ZNS-Wirksamkeit eine narkosepotenzierende Wirkung auf. Zum anderen lassen sie sich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I überführen, stellen also wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. der Ausgestaltungen sowie von deren N-Oxiden, den entsprechenden Alkylpiperidiniumverbindungen und pharmakologisch verträglichen Salzen dar.



Die ZNS-Wirksamkeit der überbrückten geminalen Diphenylpiperidine, der N-Oxide und der pharmakologisch verträglichen Salze erstreckt sich z.B. auf die zentrale Stimulation, die Aufhebung des Tremors, wie er bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems von Säugetieren zu Tage tritt, oder die Förderung des gehemmten Antriebs (Akinese). Daneben weisen einige Vertreter eine antagonistische Wirkung gegen cholinerg verursachte Spasmen auf.

Die ausgezeichnete und breite pharmakologische Wirksamkeit der Verbindungen ermöglicht ihren Einsatz sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin, wobei sie zur Prophylaxe vor Beschwerden oder zur Behandlung bereits aufgetretener Symptome verwendet werden können.

Als Indikationen für den humanmedizinischen Bereich seien beim Mann und bei der Frau beispielsweise Morbus Parkinson und andere Störungen des extrapyramidalen Systems genannt. Zur Therapie der genannten Krankheitserscheinungen wurde bisher z.B. Amphetamin eingesetzt. Diese Verbindung hat jedoch die Eigenschaft, daß sie nur kurzfristig wirksam ist und eine negative Nachphase zeigt. Bei weiterer Behandlung ist eine Dosissteigerung notwendig, wobei sich Anzeichen von Abhängigkeit oder sogar von Sucht entwickeln können, womit für Amphetamin der therapeutische Wert in Frage gestellt ist. Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen erweisen sich nun der Verbindung des Standes der Technik, dem Amphetamin, überlegen, z.B. sind sie weniger toxisch, zeigen bei Gruppenhaltung keine Toxizitätserhöhung und keine Tachyphylaxie-Erscheinungen, besitzen aber einen erheblich höheren Tremorin antagonismus.



Ferner verursachen die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen im Gegensatz zu Amphetamin keine stärkere Blutdrucksteigerung sowie keine allgemeine Sympathikusstimulation.

Für den veterinärmedizinischen Bereich kommen als Indikationen zentrale Stimulation oder Lösungen von Spasmen in Betracht. Beispielsweise können höhere Tiere, wie Nutz- und Haustiere, behandelt werden.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel können die neuen Verbindungen als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt werden. Enthalten die neuen pharmazeutischen Zubereitungen neben den Wirkstoffen pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 5 bis 95 vorzugsweise 25 bis 75 Gewichtsprozent der Gesamtmischung.

In Übereinstimmung mit der Erfindung können im human- und veterinärmedizinischen Bereich die Wirkstoffe in jeder beliebigen Form, z.B. systemisch oder topisch, angewandt werden unter der Voraussetzung, daß die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Blut- oder Gewebsspiegeln oder Lokalkonzentrationen an Wirkstoff gewährleistet ist. Das kann entweder durch orale, rektale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Die neuen Arzneimittel können jedoch auch lokal angewendet werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein Dragee, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumsmenge eines Pulvers, eines Granulats, einer Lösung, einer Emulsion, einer Suspension, eines Sols oder eines Gels sein.



Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält, verstanden, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachem einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer drittel oder einer viertel Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel, der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

Die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für die Applikation z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0,5 bis 25 mg, vorteilhafterweise 1 bis 20 mg und insbesondere 2 bis 10 mg Wirkstoff.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 1,0 bis etwa 75, vorzugsweise 2 bis 60, insbesondere 5 bis 45 mg, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 25, vorzugsweise 1 bis 20, insbesondere 2 bis 10 mg.



Die therapeutische Verabreichung der pharmazeutischen Zubereitung erfolgt bei Dauermedikation im allgemeinen zu festgelegten Zeitpunkten, wie 1 bis 4 mal am Tage, z.B. jeweils nach den Mahlzeiten und/oder am Abend. Bei akuten Anlässen erfolgt die Medikation zu variierendem Zeitpunkt. Unter bestimmten Gegebenheiten kann es erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter des zu behandelnden Objektes, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann der Fachmann aufgrund seines Fachwissens jederzeit vornehmen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen in der Regel aus den erfindungsgemäßen Wirkstoffen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zuzusatzung oder Verdünnungsmittel in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses, für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigenz, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.



Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten, Dragees, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Lactose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, daß er eine verzögerte Auflösung und Resorption des Arzneimittels im Gastrointestinaltrakt und damit z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protrahierung oder eine Retardierung erreicht wird. Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen, z.B. Oliven-, Erdnuß- oder Paraffinöl, Verdünnungsmittel enthalten.

Wäßrige Suspensionen können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyäthylenstearat, Heptadecaäthylenoxycetanol, Polyoxyäthylensorbitolmonooleat, Polyoxyäthylensorbitanmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuß-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können die Arzneistoffe in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den obengenannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuß- oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z.B. Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyäthylen-sorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmitteln enthalten.

Zur rektalen Anwendung der Arzneistoffe gelangen Suppositorien, die mit Hilfe von bei Rektaltemperatur schmelzenden Bindemitteln, beispielsweise Kakaobutter oder Polyäthylenglykole, hergestellt werden.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare wässrige Suspensionen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen, die Dispergier- oder Benetzungsmittel und/oder pharmakologisch verträgliche Verdünnungsmittel, z.B. Propylen- oder Butylenglykol, enthalten können.

Für die lokale Behandlung geeignete Gele, Sole oder Tabletten können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyäthylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

Neben den überbrückten geminalen Diphenylpiperidinen können die pharmazeutischen Zubereitungen beispielsweise einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile aus anderen Arzneimittelgruppen enthalten, beispielsweise milde Stimulantien, wie Coffein; Analgetika, wie Aminophenazon, Acetylsalicylsäure, d-Propoxyphen; Antiphlogistica, wie Phenylbutazon, Indometacin, Dexamethason, Prednisolon, (Hetero)arylessigsäuren; tricyclische Antidepressiva, Dibenzepin, Doxepin, Maprotilin, Triptylin, Nortryptilin, Melitracen, Tranquilizer, wie Haloperidol, Meprobamat, Fluophenazin, Trifluoperazin, cerebraldurchblutungsfördernde Mittel und/oder Roborantien, wie Glutaminsäure, Vitamine bzw. deren Kombinationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren, die an primären oder sekundären Störungen des Zentralnervensystems leiden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man dem befallenen Säugetier eine ZNS-wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer überbrückter geminaler Diphenylpiperidine, ihrer N-Oxide und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze verabreicht.



2749584

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel I, der Ausgestaltungen Ia-e oder bevorzugten Vertreter lassen sich nach bekannten Methoden in pharmakologisch wirksame Verbindungen der allgemeinen Formel I überführen. So erhält man beispielsweise aus den freien Basen die Säureadditionssalze durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure bzw. die N-Oxide durch Oxydation mit m-Chlorperbenzoesäure bzw. die N-Alkylverbindungen oder Alkylpiperidiniumverbindungen durch Alkylierung bzw. die Verbindungen mit  $R^1 = H$  (Wasserstoff) durch Desalkylierung.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Temperaturangaben erfolgen in  $^{\circ}C$ , Smp. bedeutet Schmelzpunkt, Kp. bedeutet Siedepunkt.

809820/0804

ORIGINAL INSPECTED



### Beispiele

#### Beispiel 1

##### 3,3-Diphenyl-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1] octan

Zu 14,7 g Aluminiumchlorid in 40 ml Benzol tropft man in 1 Stunde unter Rühren bei 36-40° eine Lösung von 5,4 g 3-Hydroxy-8-methyl-3-phenyl-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan in 250 ml Benzol. Man rührt noch 3 Stunden bei 40°, gießt auf 800 g Eiswasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert noch dreimal mit Äther. Die zurückbleibende wässrige Phase wird mit Natronlauge alkalisiert und die freigesetzte Base mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der hellbraune, ölige Rückstand destilliert. Man erhält ein farbloses, zähes Öl vom Kp. 70-72° bei 0,005 Torr, das rasch kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Hexan schmilzt die Titelverbindung bei 108-110°.

Das Hydrochlorid (aus Methanol) schmilzt bei 295° unter Zersetzung.

#### Beispiel 2

##### 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo [3.2.1] octan

Zu 33,4 g Aluminiumchlorid in 70 ml Benzol tropft bei 50-55° eine Lösung von 12,4 g 8-Hydroxy-3-methyl-8-phenyl-3-azabicyclo-[3.2.1]-octan in 250 ml Benzol. Man rührt anschließend noch 2 Stunden bei 50°, gießt in 400 g Eiswasser und alkalisiert bis zur Auflösung der Aluminiumsalze mit Natronlauge. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert





noch zweimal mit Benzol, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt zu einem braunen, kristallinen Rückstand ein. Man kristallisiert zweimal aus Petroläther mit Aktivkohle um und erhält die Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmp. 123-125°.

Das Hydrochlorid (aus Äthanol) schmilzt bei 261-263°.

### Beispiel 3

#### 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo [3.3.1] nonan

Zu 8,8 g Aluminiumchlorid in 30 ml Benzol tropft man unter Rühren bei 50° eine Lösung von 3,5 g  $\alpha$  und  $\beta$ -9-Hydroxy-3-methyl-9-phenyl-3-azabicyclo-[3.3.1]-nonan in 60 ml Benzol, rührt 1,5 Stunden bei 50° nach, gießt auf 200 g Eiswasser, gibt noch 5 ml konzentrierte Salzsäure zu und trennt die Benzolphase ab. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge alkalisiert, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeengt. Der braune feste Rückstand wird aus n-Hexan mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmp. 141-142°.

### Beispiel 4

#### 10,10-Diphenyl-8-methyl-8-azabicyclo [4.3.1] decan

Zu 36,0 g Aluminiumchlorid in 50 ml Benzol tropft man unter Rühren bei 50-70° eine Lösung von 15 g  $\alpha$ -10-Hydroxy-8-methyl-10-phenyl-8-azabicyclo-[4.3.1]-decan, rührt noch 3,5 Stunden bei 50° nach, gießt auf 300 g Eiswasser und

alkalisiert mit Natronlauge. Man trennt die Benzolphase ab, extrahiert mit 2 x 300 ml Benzol, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der braune ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält die Base als zähes, farbloses Öl vom Kp. 153-160° bei 0,005 Torr. Das Hydrochlorid (aus Wasser) schmilzt bei 224-225°.

#### Beispiel 5

#### 3,7-Dimethyl-9,9-diphenyl-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonan

Zu 8 g Aluminiumchlorid in 50 ml Benzol tropft man unter Rühren bei 50° eine Lösung von 2,46 g 3,7-Dimethyl-9-hydroxy-9-phenyl-3,7diazabicyclo-[3.3.1]-nonan, hält anschließend 2 Stunden bei 50°, gießt in 200 ml Eiswasser, alkalisiert mit Natronlauge, sammelt die organische Phase, extrahiert noch 2 mal mit Benzol, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt zu einem festen Rückstand ein. Man löst in 40 ml heißem Äthanol, filtriert über Aktivkohle und versetzt mit ätherischer Salzsäure. Das abgeschiedene Dihydrochlorid wird nochmals aus Äthanol umkristallisiert und schmilzt bei 290°.

Beispiel 63,3-Diphenylchinuclidin

Zu 8,8 g Aluminiumchlorid in 50 ml Benzol tropft man unter Rühren bei 50° eine warme Lösung von 3,04 g 3-Phenyl-chinuclidinol-3 in 130 ml Benzol, rührt 4 Stunden bei dieser Temperatur nach, gießt dann die Reaktionsmischung auf 200 g Eiswasser, trennt die Benzolphase ab, alkalisiert die wässrige Phase mit Natronlauge und extrahiert die Base mit Äther. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt das 3,3-Diphenylchinuclidin als fast farbloses Kristallisat zurück, das im Hochvakuum sublimiert wird. Schmp. 141-142°.

Beispiel 79,9-Diphenyl-3-äthoxycarbonyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan

2,91 g 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan werden mit 20 ml Chlorameisensäureäthylester 5 1/2 Stunden unter Rückfluß gekocht, der überschüssige Chlorameisensäureester im Vakuum abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Durch sukzessives Einengen der Mutterlaugen erhält man 3,05 g vom Schmp. 164-165°C.

Analog wird durch Umsetzung von 9,9-Diphenyl-3-äthyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan mit Chlorameisensäureäthylester 9,9-Diphenyl-3-äthoxycarbonyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan erhalten.

Analog werden durch Umsetzung von 3,3-Diphenyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan bzw. 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan mit Chlorameisensäureäthylester 8-Äthoxycarbonyl-3,3-diphenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan bzw. 3-Äthoxycarbonyl-8,8-diphenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan erhalten.

### Beispiel 8

#### 9,9-Diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan

1 g 9,9 Diphenyl-3-äthoxycarbonyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan werden mit 30 ml Butanol und 2,8 g Kaliumhydroxid 20 Stunden gekocht, mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt. Zurück bleibt kristallines 9,9-Diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan vom Schmp. 174-176°, aus dem durch Umsetzung mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid erhalten wird, Smp. > 340° (nach Umkristallisation aus Methanol/Diäthyläther).

Analog erhält man aus 8-Äthoxycarbonyl-3,3-diphenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan bzw. 3-Äthoxycarbonyl-8,8-diphenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan durch 40-stündiges Verkothen mit Propanol/Kaliumhydroxid und Aufarbeitung 3,3-Diphenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan bzw. 8,8-Diphenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan.

Beispiel 99,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-oxid

1 g 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan, 1,65 g m-Chlorperbenzoesäure und 50 ml Methanol werden 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Natronlauge versetzt. Man extrahiert mit Chloroform, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt ein. Der feste Rückstand wird mit n-Hexan durchgerührt und filtriert. Ausbeute 1,0 g vom Schmp. 212-214°. Das Produkt enthält ca. 0,75 Mol Kristallwasser.

Beispiel 103,3-Diphenyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan

2,5 g 8-Methyl-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octen-2 werden in Benzol gelöst und zu einer Mischung aus 7 g Aluminiumchlorid und 15 ml Benzol bei 40° zugetropft. Man rührt noch 3 Stunden bei 40°, arbeitet wie in Beispiel 1 beschrieben auf und erhält Kristalle vom Schmp. 107-110°.

Beispiel 113,3-Diphenylchinuclidin

- a) 1,85 g 3-Phenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octen-2 werden in 50 ml Benzol gelöst und bei 50° zu 5,5 g Aluminiumchlorid in 20 ml Benzol getropft. Man rührt 4 Stunden bei dieser Temperatur, arbeitet wie in Beispiel 6 beschrieben auf und erhält Kristalle vom Schmp. 141-142°.

- b) 6,25 g Chinuclidinon-3 werden in Benzol gelöst und zu einer Mischung aus 40 g Aluminiumchlorid und 50 ml Benzol bei 80° zugetropft. Nach 1 Stunde Reaktionszeit wird wie in Beispiel 6 beschrieben aufgearbeitet. Man erhält Kristalle vom Schmp. 140-142°.

#### Beispiel 12

##### 6,6-Diphenyl-2-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan

Eine Lösung von 2,0 g 6-Hydroxy-2-methyl-6-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan in Benzol tropft man bei 50° zu einer Mischung aus 6 g Aluminiumchlorid und 15 ml Benzol. Man rührt noch 3 Stunden bei dieser Temperatur, arbeitet wie in Beispiel 6 auf und erhält die Titelverbindung als zähes, hellbraunes Öl.

#### Beispiel 13

##### 8-Chlor-3-methyl-8-phenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan

400 mg 8-Hydroxy-3-methyl-8-phenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan und 8 ml Thionylchlorid werden 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der feste Rückstand aus Chloroform/Äther (1:3) umkristallisiert. Man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung, Schmp. 215-216°.

#### Beispiel 14

##### 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man bei Einsatz entsprechender Mengen 8-Chlor-3-methyl-8-phenyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-hydrochlorid bzw. Benzol/Aluminiumchlorid die Titelverbindung vom Schmp. 122-124°.

Beispiel 1513-Methyl-13-azabicyclo[9.3.1]pentadecanon-15

36,5 g Cyclododecanon, 13,5 g Methylamin-hydrochlorid und 49 ml 37 %ige Formalin-Lösung werden in 350 ml Essigsäure 3 1/2 Stunden unter Rückfluß gekocht, eingeengt, mit Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Der organische Extrakt wird nach dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert. Man erhält ein farbloses Öl vom Kp. 123-126° (0,1 mm). Das Hydrobromid schmilzt bei 206-210°.

Beispiel 1615,15-Diphenyl-13-methyl-13-azabicyclo[9.3.1]pentadecan

Analog Beispiel 11 b) erhält man bei Einsatz entsprechender Mengen 13-Methyl-13-azabicyclo[9.3.1]pentadecanon bzw. Benzol/Aluminiumchlorid die Titelverbindung als zähes Öl.

Beispiel 175,5-Diphenyl-2-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan

Analog Beispiel 2 erhält man bei Einsatz entsprechender Mengen 5-Hydroxy-2-methyl-5-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan bzw. Benzol/Aluminiumchlorid die Titelverbindung als zähes Öl.

Beispiel 183-Butyl-9,9-diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan

277 mg 9,9-Diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan werden mit 200 mg Kaliumcarbonat und 200 mg Butylbromid in 20 ml Äthylmethyleketon 24 Stunden gekocht, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 25 ml Wasser und 25 ml Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels bleibt die Titelverbindung als hellbraunes Öl zurück.

Beispiel 199,9-Diphenyl-3-isopropyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan

100 mg 9,9-Diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan, 68 mg Isopropyljodid und 55 mg Kaliumcarbonat werden in 10 ml Äthylmethyleketon 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Nach dem Abkühlen gibt man 20 ml Wasser und 20 ml Äther zu, schüttelt gut durch, sammelt die organische Phase und engt nach dem Trocknen über Natriumsulfat ein. Die zurückbleibende Titelverbindung schmilzt bei 125-128°.

Beispiel 203-Äthyl-9,9-diphenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan

Analog Beispiel 18 wird bei Einsatz der entsprechenden Mengen Äthylbromid anstelle von Butylbromid die Titelverbindung als zähes Öl erhalten.



Beispiel 213,3-Dimethyl-9,9-diphenyl-3-azoniabicyclo[3.3.1]nonan-jodid

4 g 9,9-Diphenyl-3-methyl-azabicyclo[3.3.1]nonan, 10 ml Methyljodid und 120 ml Aceton werden 3 Tage unter Rückfluß gekocht, eingeengt und der feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält hellgelbe Prismen vom Schmp. 249-250° (unter Zersetzung).

Durch analoge Umsetzung erhält man aus 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan und Äthyljodid 3-Äthyl-9,9-diphenyl-3-methyl-9-azoniabicyclo[3.3.1]nonan-jodid.

Durch analoge Umsetzung erhält man aus 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan und Methyljodid 3,3-Dimethyl-8,8-diphenyl-3-azoniabicyclo[3.2.1]octan-jodid.

Die folgenden Beispiele beschreiben die Herstellung von Arzneimitteln, die die erfindungsgemäßen Wirkstoffe enthalten.

Beispiel 22Tabletten

## Bestandteile:

## Menge:

1. 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo- [3.2.1]octan-hydrochlorid	10 kg
2. Milchzucker	75 kg
3. Maisstärke	80 kg
4. Hochdisperse Kieselsäure	3 kg
5. Natriumlaurylsulfat	4 kg
6. Polyvinylpyrrolidon mittl. M.G. 25 000	5 kg
7. Natriumcarboxymethylcellulose	16 kg
8. Talkum	5 kg
9. Magnesiumstearat	2 kg
	<hr/> 200 kg

Die angegebenen Mengen der unter 1 bis 5 angeführten Bestandteile werden gesiebt und gemischt. 6 wird in 20 l Wasser gelöst und mit dieser Lösung wird die Pulvermischung gut befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb der Maschenweite 1,2 mm granuliert. Nach dem Trocknen des Granulats werden 7, 8 und 9 zugemischt. Die fertige Mischung wird zu Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und einem Gewicht von 200 mg verpreßt.

Anstelle des 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-hydrochlorids kann auch eine andere erfindungsgemäße Verbindung, z.B. 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan, in Form eines Salzes eingesetzt werden.

Beispiel 23Kapseln

## Bestandteile:

## Menge:

- |   |        |
|---|--------|
| 1. 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo-[3.2.1]octan-hydrochlorid | 10 kg  |
| 2. Milchezucker, sprühgetrocknet                                | 210 kg |

Die angegebenen Mengen der unter 1 und 2 angeführten Bestandteile werden gemischt und in Kapseln der Kapselgröße 3 abgefüllt.

Anstelle des 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]-octan-hydrochlorids kann auch eine andere erfindungsge-mäße Verbindung, z.B. 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo-[3.3.1]nonan, in Form eines Salzes eingesetzt werden.

Beispiel 24Ampullen

## Bestandteile:

## Menge:

- |   |             |
|---|-------------|
| 1. 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo-[3.2.1]octan-hydrochlorid | 13,56 kg    |
| 2. Natriumchlorid   | 51,48 kg    |
| 3. dest. Wasser   | ad 600 ltr. |

Die unter 1 und 2 angeführten Bestandteile werden in 550 l destilliertem Wasser gelöst und auf 600 l mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von 0,1  $\mu$  filtriert, in 5 ml-Ampullen abgefüllt und 1 Stunde bei 100° sterilisiert.



Anstelle des 8,8-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]-octan-hydrochlorids kann auch eine andere erfindungsgemäße Verbindung, z.B. 9,9-Diphenyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan, in Form eines Salzes eingesetzt werden.